



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Diabetes mellitus bei Hund und Katze

Reusch, Claudia E

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-135961>

Conference or Workshop Item

Originally published at:

Reusch, Claudia E (2017). Diabetes mellitus bei Hund und Katze. In: 38. Internationaler Fortbildungskurs „Kleintierkrankheiten“, Flims, Switzerland, 26 February 2017 - 4 March 2017, s.n..

Diabetes mellitus bei Hund und Katze

Claudia E. Reusch

Der Diabetes mellitus gehört zu den häufigsten endokrinen Erkrankungen bei Hund und Katze. Bei der Katze ist es wie beim Menschen in den letzten Jahrzehnten aufgrund der veränderten Lebensgewohnheiten zu einem deutlichen Anstieg der Diabetes-Prävalenz gekommen. Beim Hund ist die Prävalenz – zumindest in unserem eigenen Patientengut – in den letzten Jahrzehnten stabil bis leicht rückläufig. Untersuchungen aus England haben eine Prävalenz in Tierarztpraxen („first opinion practices“) von 0.34% beim Hund und von 0.58% bei der Katze ergeben.^{1,2}

Ätiologie, Pathophysiologie

Die Klassifikation des Diabetes mellitus erfolgt bei Hund und Katze meist in Anlehnung an die Klassifikation in der Humanmedizin.

Typ-1-Diabetes-mellitus: Ein substantieller Anteil von Hunden mit Diabetes leidet unter einem Typ-1-Diabetes, während er bei Katzen sehr selten vorkommt. Bei vielen Hunden liegen Gemeinsamkeiten mit dem Typ-1-Diabetes des Menschen vor, der eine autoimmun bedingte Zerstörung der β -Zellen bei genetisch disponierten Individuen darstellt. Vor einiger Zeit wurde gezeigt, dass Hunde mit neu diagnostiziertem Diabetes Antikörper gegen β -Zellen und verschiedene Inselzell-Komponenten (Insulin, GAD65, IA2) haben können, und dass das Risiko, an einem Diabetes zu erkranken, mit bestimmten Dog-Leukocyte-Antigen-(DLA-) Haplotypen assoziiert ist.^{3,4} Tritt der Diabetes bei sehr jungen Hunden auf (< 1 J.), so liegt meist keine autoimmune Zerstörung vor, sondern es handelt sich um eine β -Zell-Aplasie oder Abiotrophie. Der Typ-1-Diabetes zeichnet sich durch fehlende oder sehr geringe Insulinsekretion aus, der Mangel ist irreversibel.

Typ-2-Diabetes-mellitus: Etwa 80% der Katzen mit Diabetes mellitus leiden unter einem Typ-2-Diabetes. Beim Hund kommt dieser Diabetestyp nicht (oder sehr selten) vor, interessanterweise auch nicht bei Hunden mit Adipositas.⁵ Der Typ-2-Diabetes ist gekennzeichnet durch Insulinresistenz des Gewebes (Muskulatur, Fettgewebe, Leber) bei gleichzeitiger β -Zell-Dysfunktion. Ursächlich verantwortlich sind wahrscheinlich Kombinationen von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Typ-2-Diabetes ist Übergewicht. Studien an gesunden Katzen haben gezeigt, dass die Insulinsensitivität bei der Zunahme von 1.9 kg Körpergewicht um mehr als 50% abnimmt.⁶

Andere spezifische Typen (früher: sekundärer Diabetes mellitus): Darunter werden Diabetestypen verstanden, die sich aufgrund anderer Erkrankungen oder Faktoren als diejenigen, die zu Typ 1 oder 2 führen, entwickeln. Hierzu zählen: Pankreatitis, Pankreaskarzinom, Hyperadrenokortizismus, Hypersomatotropismus, Glukokortikoidapplikation, Progestagenapplikation, Diöstrus.

In der Pathophysiologie des Diabetes kommt einem Insulinmangel bei gleichzeitiger Glukagonsekretion eine zentrale Bedeutung zu:

- **Kohlenhydratstoffwechsel:** Steigerung der Glukoneogenese, Steigerung der Glykogenolyse, verminderter Glukoseeintritt in die Zellen (v.a. Muskulatur und Fettgewebe) mit daraus resultierender Hyperglykämie, Glukosurie und osmotischer Diurese (Wasser- und Elektrolytverluste)
- **Fettstoffwechsel:** gesteigerte Lipolyse mit daraus resultierender Lipämie und zunehmender Leberverfettung
- **Proteinstoffwechsel:** gesteigerter Proteinabbau mit nachfolgend weiter ansteigender Blutglukose aufgrund erhöhter Glukoneogenese aus glukoplastischen Aminosäuren; Abmagerung, Schwäche, schlechte Wundheilung

Signalement und klinische Zeichen

Die meisten Tiere sind mittelalt bis alt (≥ 5 J.), das Auftreten bei sehr jungen Tieren (< 1 J.) ist selten. Bei Hunden betrug der Anteil weiblicher Tiere bis vor einiger Zeit etwa 70%, heutzutage ist die Geschlechtsverteilung in den meisten publizierten Studien und unserem eigenen Patientengut nahezu ausgeglichen. Dies hängt möglicherweise damit zusammen, dass Hündinnen in vielen Ländern vermehrt (früh-)kastriert werden, und damit die Häufigkeit des Diöstrus-assoziierten Diabetes abnimmt. Die Vermutung wird gestützt durch eine kürzlich erschienene Studie aus Schweden, wo Hündinnen nur sehr selten kastriert werden. Hier lag der Anteil der Hündinnen in der Population diabetischer Hunde bei 72%, vergleichbar mit den früheren Zahlen aus dem mitteleuropäischen Raum.⁷ Die Erkrankung wird prinzipiell bei jeder Rasse gesehen. Samojeden, verschiedene Terrier-Rassen (Australischer, Tibet, Cairn, West Highland White, Yorkshire Terrier), Zwergschnauzer, Beagle und Pudel haben ein erhöhtes Risiko. Bei den Katzen haben Burmese, Norwegische Waldkatze und Tonkinese ein erhöhtes Risiko.²

Der Vorstellungsgrund ist meist wegen der 4 klassischen Diabetessymptome Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Gewichtsverlust. Manche Hunde werden wegen des plötzlichen Verlustes des Sehvermögens aufgrund einer diabetischen Katarakt vorgestellt. Sie kann innerhalb weniger Tage entstehen, nach 6 Monaten ist sie bei etwa 50%, nach 1½-jähriger Krankheitsdauer bei etwa 80 % der Hunde vorhanden.⁸ Wegen der Gefahr einer Linsen-induzierten Uveitis raten wir zu regelmässigen Kontrollen der Augen im Krankheitsverlauf. Auch Katzen können eine diabetes-assoziierte Katarakt entwickeln.⁹ Sie ist klinisch jedoch in der Regel nicht relevant. Etwa 10% der Katzen mit Diabetes zeigen eine diabetesbedingte Polyneuropathie in Form eines plantigraden Ganges, bei Hunden mit Diabetes ist eine Polyneuropathie histologisch ebenfalls nachweisbar, ein plantigrader Gang ist jedoch eher selten.

Diagnose

Im Unterschied zur Humanmedizin gibt es für Hunde und Katzen bisher keine Diagnosekriterien bezüglich der Höhe der Blutglukosekonzentration. Auch der Begriff des Prädiabetes ist beim Tier weder allgemein bekannt noch gibt es dafür allgemein akzeptierte Kriterien. Die meisten Patienten werden erst dann vorgestellt, wenn die sogenannte Nierenschwelle überschritten ist, d.h. die Blutglukose höher als 10 mmol/l (180 mg/dl) beim Hund und höher als etwa 15 mmol/l (270 mg/dl) bei der Katze ist. Liegt die Blutglukose unter diesen Werten, zeigt das Tier keine oder nur sehr geringe Symptome und die Erkrankung entgeht der Beobachtung. Vor kurzem wurde vorgeschlagen, den Schwellenwert für die Diabetesdiagnose beim Hund bei 8 mmol/l (144 mg/dl), bei der Katze bei 7 mmol/l (126 mg/dl) festzulegen.¹⁰ Weitere Studien müssen nun zeigen, ob diese Werte adäquat und für die tägliche Praxis hilfreich sind.

Für die Diagnosestellung ist die Bestimmung des Fruktosamins beim Hund nicht unbedingt erforderlich. Bei der Katze ist sie hilfreich zur Differenzierung zwischen einem Diabetes mellitus und einer stressbedingten Hyperglykämie. Allerdings führen Erkrankungen/Probleme wie Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypoproteinämie, Dysproteinämie unabhängig von der Glukosekonzentration zu einer Veränderung des Fruktosamins, so dass es in diesen Fällen nicht zur Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellage herangezogen werden sollte.¹¹⁻¹³ Es sollte zudem beachtet werden, dass eine Hyperglykämie eine gewisse Zeit bestehen muss, bevor das Fruktosamin merklich ansteigt. Bei ausgeprägter Hyperglykämie (29 mmol/l, 522 mg/dl) betrug die Zeitdauer, bis die obere Referenzbereichsgrenze bei Katzen überschritten war, 3-5 Tage, bei moderater Hyperglykämie (17 mmol/l, 306 mg/dl) dauerte es 4-14 Tage bis zum Anstieg, allerdings verblieb die Fruktosaminkonzentration in diesen Fällen meist im oberen Referenzbereich.¹⁴ Dies bedeutet, dass Tiere mit mildem oder beginnendem Diabetes normale Fruktosaminkonzentrationen aufweisen können. Bei den meisten Tieren mit neu diagnostiziertem Diabetes liegt das Fruktosamin $> 400 \mu\text{mol/l}$, Werte $> 1000 \mu\text{mol/l}$ kommen vor.

Die weiteren Untersuchungen sollten die folgenden Fragen beantworten:

- Wie schwer ist die Erkrankung bzw. liegt eine komplizierte Verlaufsform (DKA) vor?
- Gibt es begleitende Erkrankungen, die eine Diabetesregulation erschweren (z.B. Pankreatitis, Stomatitis/Gingivitis, Harnwegsinfektion)?
- Gibt es Hinweise auf eine diabetesauslösende Grundursache (z.B. Pankreatitis, Hypersomatotropismus, Hyperadrenokortizismus, Diöstrus, diabetogene Medikamente)?

Je nach Lage des Falls sind neben kompletter Blut- und Urinuntersuchung (einschließlich bakteriologische Untersuchung) Röntgen- und Ultraschalluntersuchungen, Messung von cPLI oder DGGR-Lipase indiziert. Die Untersuchung auf das Vorliegen eines Hyperadrenokortizismus oder eines Hypersomatotropismus sollte erst nach einer Stabilisierungsphase durchgeführt werden, da sonst die Gefahr des falsch positiven Testausfalls besteht.

Therapie

Nicht-insulinartige Antidiabetika sind in der Regel nicht oder nicht ausreichend wirksam. Die Therapie der Wahl besteht daher in der täglichen Insulingabe kombiniert mit diätetischen Massnahmen. Diabetische Tiere können bei adäquater Behandlung oft viele Jahre bei gutem Allgemeinzustand leben; eine sehr enge Zusammenarbeit zwischen Tierarzt und Tierbesitzer ist jedoch Voraussetzung (detaillierte Instruktion der Besitzer sowie Therapietreue erforderlich). Ein Diabetes kann beim Hund in Remission gehen, wenn er im Diöstrus oder durch diabetogene Medikamente ausgelöst wurde und eine sofortige Kastration bzw. Absetzen der Medikamente erfolgt. Bei der Katze kann in etwa 40% der Fälle bei frühzeitiger Therapie eine Diabetesremission erreicht werden, die Qualität der glykämischen Kontrolle scheint dabei ein wichtiger Faktor zu sein.

Folgende Gruppen und Insuline stehen zur Verfügung

Kurz-wirksame Insuline

1. Normalinsuline (auch Altinsulin genannt): kurz-wirkende Insuline ohne Zusatz von wirkungsverlängernden Substanzen.
2. Kurz-wirksame Insulinanaloga: gentechnisch hergestellte, chemisch modifizierte Insuline mit schnellerem Wirkungseintritt als bei Normalinsulinen, kurzer Wirkungsdauer (z.B. Insulin lispro, Insulin aspart).

Die Applikation dieser Insuline kann SC, IM und IV erfolgen.

Das Einsatzgebiet der kurz-wirksamen Insuline sind diabetische Stoffwechselentgleisungen (DKA, hyperglykämisches hyperosmolares Syndrom), sie werden dann entweder in kurzen (meist stündlichen) Abständen IM oder als Dauertropfinfusion IV gegeben.

Mittellang-langwirksame Insuline

Die Wirkungsdauer wird durch Verbindung mit Substanzen wie Protamin und Zink oder durch chemische Modifikationen verlängert. Diese Insuline werden SC appliziert. In diese Kategorie fallen folgende Insuline: NPH-Insuline, Lente-Insulin (Caninsulin), Protamin Zink Insulin (ProZinc), langwirksame Insulinanaloga wie Insulin glargin (Lantus) und Insulin detemir (Levemir).

Für den Hund ist nur Caninsulin zugelassen und stellt in unserer Klinik das Insulin der ersten Wahl dar. Andere Insuline wie NPH Insulin, Lantus und Levemir sind bei Ausbleiben des Therapieerfolgs mögliche Alternativen.¹⁵⁻¹⁷ Sie können dann eingesetzt werden, wenn mit Caninsulin kein adäquater Therapieerfolg erzielt werden kann. Die initiale Dosis von Caninsulin beträgt 0.25-0.5 U/Kg BID. Bezüglich Levemir ist zu beachten, dass es beim Hund etwa 4x potenter ist als Caninsulin® oder Glargin (Lantus®). Daher liegt die initiale Dosis für Determir bei maximal 0.1 U/kg 2x täglich, sehr engmaschige Kontrollen sind nötig, um Hypoglykämien zu vermeiden.

Für die Katze empfehlen die kürzlich erschienenen Richtlinien der International Society of Feline Medicine als Insuline der ersten Wahl ProZinc, Lantus oder Levemir.¹⁸ In Zürich war Lantus über viele Jahre das Insulin der ersten Wahl. Seit gut 2 Jahren beginnen wir bei Katzen mit neu-diagnostiziertem Diabetes mit ProZinc Insulin. Nach unserer Erfahrung ist der Insulinbedarf mit ProZinc etwas höher als mit Lantus oder Levemir. Wir beginnen bei Katzen zwischen 2 und 4 kg mit 1.5 U/Katze BID, bei Katzen > 4 kg mit 1.5- 2 U/Katze BID.

Katzen mit Diabetes sollten eine proteinreiche und kohlenhydratarme Diät erhalten, bei Hunden mit Diabetes können Diäten mit hohem Rohfasergehalt eingesetzt werden, sie sind jedoch nicht geeignet für magere Hunde. Für normal- bis untergewichtige Hunde eignen sich hochwertige Adultfutter oder kommerzielle Diabetesfutter ohne erhöhten Rohfasergehalt. Bei Hunden sollten fettreiche Diäten vermieden werden (Risiko Pankreatitis), d.h. der Fettgehalt sollte < 30% der ME liegen.

Die ersten drei Monate der Therapie sind der wichtigste Zeitraum in der Diabetestherapie. Diese Zeit wird i.d.R. benötigt, um eine gute Stoffwechseleinstellung zu erreichen bzw. in dieser Zeit werden Schwierigkeiten bei der Einstellung offensichtlich, die dann weitere Abklärungen erfordern. Zudem sind Diabetesremissionen am häufigsten in den ersten drei Monaten nach Therapiebeginn. Wir empfehlen in den ersten 4 Wochen wöchentliche Kontrollen, danach je nach Bedarf etwa alle 2 Wochen. Im späteren Verlauf sind 2 bis 3 Kontrollen pro Jahr empfehlenswert. Das Ziel der Therapie ist eine gute Kontrolle bzw. das Verschwinden der klinischen Symptome und ein stabiles Körpergewicht; die höchste Blutglukose im Tagesverlauf sollte 14 mmol/l (250 mg/dl) nicht überschreiten, der Nadir sollte nicht tiefer als 4 – 4.5 mmol/l (72-80 mg/dl) liegen. Wir passen die Insulindosis in Schritten von 10-25% beim Hund und in Schritten von 0.5 U/Katze pro Injektion an, d.h. wir titrieren die Dosis so lange, bis der Zielbereich erreicht ist und die klinischen Symptome gut kontrolliert sind. Die Erhöhung sollte nicht häufiger als alle 5 – 7 Tage erfolgen, im optimalen Fall fertigt der Besitzer vor jeder Dosiserhöhung zuhause eine Glukosekurve an. Im Fall einer Hypoglykämie (Blutglukose < 3.5 mmol/l, 63 mg/dl) sollte die Insulindosis um 30-50% reduziert werden. Wichtig ist, dass begleitende Erkrankungen ebenfalls behandelt werden.

Nachfolgende Tabelle zeigt die wesentlichen Ursachen für eine schwierige Stoffwechseleinstellung auf (Reusch 2012, modifiziert)¹⁹.

Problem	Ursachen	
Hyperglykämie	Technische Fehler des Besitzers beim Umgang mit Insulin	<ul style="list-style-type: none"> falsches Aufziehen falsche Injektionstechnik falsche Spritzengröße (U 100 statt U 40) ungenügendes Mischen (Caninsulin®, ProZinc®)
	Fehlerhafter Umgang mit Insulin	<ul style="list-style-type: none"> Haltbarkeitsdatum überschritten Tiefgefrieren Sonnenlicht aussetzen Verdünnung des Insulins
	Somogyi-Phänomen (Gegenregulation bei geringer Insulinüberdosierung)	
	Zu kurze Dauer der Insulinwirkung	
	Falscher Fütterungszeitpunkt	
	Falsche Diät	
	Schlechte Resorption von subkutanem Depot	
	Zirkulierende Antikörper gegen Insulin	
	Insulinresistenz	<ul style="list-style-type: none"> diabetogene Medikamente Infektionen (z.B. Harnwege, Haut) Entzündungen (z.B. Pankreatitis) Neoplasien Adipositas Andere Endokrinopathien/Hormoneinflüsse (Hypersomatotropismus, Hyperadrenokortizismus, Diöstrus)
Hypoglykämie	Insulinüberdosierung	
	Diabetesremission	
	Diätfehler	
	Verlust der Gegenregulation	
	Niereninsuffizienz	
	plötzlicher Wegfall von Ursachen, die zu einer Insulinresistenz geführt haben	z.B. nach <ul style="list-style-type: none"> Ovariohysterektomie Absetzen diabetogener Medikamente

Eine elektive Operation sollte nach Möglichkeit erst dann durchgeführt werden, wenn eine gute Stoffwechselkontrolle erreicht ist. Am Tag vor der Operation werden Insulin und Diät wie gewöhnlich gegeben. Am Morgen des Operationstages wird kein Futter verabreicht, die Insulindosis richtet sich nach der Nüchtern glukose. Bei einer Blutglukosekonzentration < 5.6 mmol/l (100 mg/dl) wird kein Insulin gegeben, der Patient erhält eine Infusion mit Glukosezusatz (so dass 2.5-5%ige Glukoselösung entsteht). Bei einer Blutglukosekonzentration zwischen 5.6 und 11 mmol/l (100-200 mg/dl) erhält der Patient ¼ seiner normalen Insulindosis sowie eine Infusion mit o.a. Glukosezusatz. Liegt die Blutglukose > 11 mmol/l (200 mg/dl), wird ½ der normalen Insulindosis ohne Glukoseinfusion gegeben. Das Ziel ist es, die Blutglukose während der Operation zwischen 8.4-14 mmol/l (150-250 mg/dl) zu stabilisieren.²⁰

Literatur

1. Mattin M, O'Neill D, Church D, et al. An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Vet Rec* 174(14):349, 2014.
2. O'Neill DG, Gostelow R, Orme C, et al. Epidemiology of diabetes mellitus among 193,435 cats attending primary-care veterinary practices in England. *J Vet Intern Med* 30(4):964, 2016.
3. Catchpole B, Adams JP, Holder AL, et al. Genetics of canine diabetes mellitus: are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? *Vet J* 195(2):139, 2013.
4. Nelson RW, Reusch C: Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Diabetes in dogs and cats* 222:3, T1-T9, 2014.
5. Verkest KR. Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence. *Vet J* 199(1):24, 2014.
6. Appleton D et al: Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *J Fel Med Surg* 3, 2001.
7. Fall T, Hamlin HH, Hedhammar A, et al. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *J Vet Intern Med* 21(6):1209, 2007.
8. Beam S, Correa MT, Davidson MG. A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. *Ve Ophthalmol* 2(3):169, 1999.
9. Williams DL, Heath MF. Prevalence of feline cataract: results of a cross-sectional study of 2000 normal animals, 50 cats with diabetes and one hundred cats following dehydrational crises. *Vet Ophthalmol* 9(5):341, 2006.
10. Gilor C, Niessen SJM, Furrow E, et al. What's in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters. *Perspective J Vet Intern Med* 30:927, 2016.
11. Reusch CE, Tomsa K: Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 215(9):1297, 1999.
12. Reusch CE, Haberer B. Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo- or hyperproteinaemia, azotaemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinaemia. *Vet Rec* 148(12):370, 2001.
13. Reusch CE, Gerber B, Boretta FS. Serum fructosamine concentrations in dogs with hypothyroidism. *Vet Res Commun* 26(7):531, 2002.
14. Link KR, Rand JS. Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. *J Feline Med Surg* 10(6):583, 2008.
15. Fracassi F, Boretta FS, Sieber-Ruckstuhl NS, et al. Use of insulin glargine in dogs with diabetes mellitus. *Vet Rec* 170(2):52, 2012.
16. Fracassi F, Corradini S, Hafner M, et al. Detemir insulin for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 247(1):73, 2015.
17. Fracassi F, Linari G, del Baldo F, et al. Comparison of lente insulin and NPH insulin therapy for the treatment of newly diagnosed diabetic dogs. 26th ECVIM-CA Congress, 2016.

18. Sparkes AH, Cannon M, Church D, et al. ISFM consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats. *J Feline Med Surg* 17(3):235, 2015.
19. Reusch C: Erkrankungen endokriner Drüsen. In: Suter PF, Kohn B, Schwarz G (Hrsg): *Praktikum der Hundeklinik*. 11. Auflage, Stuttgart: Enke Verlag S. 888-922, 2012.
20. Nelson RW: Canine Diabetes Mellitus. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott Moncrieff JCR, Behrend EN (editors): *Canine & Feline Endocrinology*. 4th ed. Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, 37-76, 2015.